

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

⑫ 特 許 公 報 (B 2)

昭62-18551

⑪ Int. Cl.⁴
C 07 D 213/807識別記号 庁内整理番号
7138-4C

⑭公告 昭和62年(1987)4月23日

発明の数 1 (全3頁)

⑬発明の名称 キノリンからのキノリン酸の製造方法

⑮特 願 昭59-261947

⑯公 開 昭60-156673

⑰出 願 昭59(1984)12月13日

⑱昭60(1985)8月16日

優先権主張 ⑲1983年12月14日⑳西ドイツ(DE)㉑P3345223.7

⑳発 明 者 ヴインフリート・オル ドイツ連邦共和国ハスロツホ・プフアルツ・アム・シャハ
テルグラールベン 28

㉑発 明 者 エメリヒ・バストレー ドイツ連邦共和国ヘムスバツハ・グリュンベルガーシュト
ク ラーセ 90

㉒発 明 者 ヴエルナー・フィケル ドイツ連邦共和国マンハイム・シュトゥツカツハー・シュト
ラーセ 24

㉓出 願 人 リュートガースヴェル ドイツ連邦共和国フランクフルト・アム・マイン1・マイ
ケ・アクチエンゲゼル ンツアー・ラントシュトゥラーセ 217
シャフト

㉔代 理 人 弁理士 矢野 敏雄 外1名

審 査 官 水 野 昭 宣

㉕参 考 文 献 特開 昭49-55673 (JP, A) ソ連特許521271 (SU, A)

1

2

⑳特許請求の範囲

1 酸性の水性媒体中でキノリンを酸化することによりキノリン酸を製造する方法において、キノリンをバナジル(V)-、コバルト(II)-、チタニル(IV)-またはオスミウム(VIII)-陽イオンの存在で、50~100°Cの範囲内の温度で最初に過酸化水素で予備酸化し、引続き亜塩素酸-または塩素酸イオンでキノリン酸に酸化することを特徴とする、キノリンからのキノリン酸の製造方法。

2 キノリンを、化学量論的に必要な過酸化水素量の20~90%で予備酸化する、特許請求の範囲第1項記載の方法。

3 キノリンを、化学量論的に必要な過酸化水素量の30~80%で予備酸化する、特許請求の範囲第1項または第2項記載の方法。

4 使用される酸化剤の総計が、化学量論的に必要な量の120~150%である、特許請求の範囲第1項から第3項までのいずれか1項記載の方法。

発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、ピリジン-2, 3-ジカルボン酸の新規で改良された製法に関する。この化合物は一般にキノリン酸と呼ばれる。

キノリン酸は、たとえば局所麻酔剤、殺菌剤または物質代謝障害に対して使用できる化合物のような、薬学的に有効な化合物を製造するために使用される。

従来の技術

文献から、キノリン酸の種々の製法は公知である。これは一部はキノリンの酸化に基づき、一部は芳香族核に活性置換分を有するキノリン誘導体の酸化に基づく。

まずホーゲベルフ(Hoogewerff)およびヴァン・ドルプ(van Dorp)ドイツ化学協会誌(Ber. dt. sch. chem. Ges. 12, 747, (1879年))により記載されたアルカリ性媒体中でのキノリンを過マンガン酸カリウムで酸化する方法は、大量の他の反応生成物のほかにキノリン酸の非常に少ない収量をもたらすにすぎない。

20 キノリンの酸化するもう1つの方法は、主に、

3

スティクス (Stix) およびブルガチ (Bulgatsch) によりヒエム・ベル (Chem. Ber. 65, 11 (1932年)) に記載された、銅塩の存在下で過酸化水素を用いる酸化法に基づく。この反応は操作が極めて困難であるので、次の時代に反応のより良い制御および収率の容易な上昇をもたらす別法が開発された。この種の改良法は、たとえばヨーロッパ特許出願公告第0024197号または同第0034943号明細書に開示されている。これら全ての方法では、まずキノリン酸の銅塩が生じ、これから硫化物を用いて遊離酸を遊離しなければならない。これがもう1つの所望でない反応工程であることを度外視しても、銅イオンの完全な分離は極めて困難であるので、相当に製造されたキノリン酸は常に銅の痕跡量を含有することが判明した。

西ドイツ国特許出願公開第3150005号明細書から、キノリン誘導体を塩素酸イオンを用いて酸化し、その際触媒としてバナジル (V) 陽イオンを使用する、高い純度および良好な収率でキノリン酸を製造する、簡単で環境汚染のない方法が公知である。

この方法の欠点は、ただ、ベンゾール核における少なくとも1つの水素原子が活性基により置換されているようなキノリン誘導体をキノリン酸に酸化することであるが、容易に得られ妥当な価格の非置換キノリンはこの方法では酸化できないことである。

発明が解決しようとする問題点

従つて、本発明の課題は、キノリン酸を高い純度で非置換キノリンから製造できる、新規で簡単な、経済的で環境汚染のない方法を見出すことであつた。

問題点を解決するための手段

この課題の解決は、特許請求の範囲第1項から第4項の方法により行なわれる。

キノリンは酸性の水性媒体中で触媒量のコバルト (III)-、チタニル (IV)-、バナジル (V)-またはオスミウム (VIII)-陽イオンの存在下に過酸化水素と、水溶性酸化生成物の形成下に反応することが見出された。この酸化反応は単一でなくかつ正確に再現可能でない。それに相じて、明確な酸化生成物も生じない。

この酸化を過酸化水素がもはや消費されなくな

4

るまで実施すれば (これは理論的にジカルボン酸の形成のために化学量論的に必要な量より著しく多量の過酸化水素を必要とする反応である)、キノリンの芳香族環およびピリジン環からの末端ヒドロキシル基およびカルボキシル基を有する断片から成る、後処理不可能な混合物が生じる。

ところで、キノリンを過酸化水素で予備酸化し、その後キノリン酸への酸化を塩素酸イオンまたは亜塩素酸イオンを用いて実施する場合、この反応をキノリン酸の形成に有利な方向に制御できることが見出された。その際、おそらく予備酸化の反応工程中で、芳香族環の活性化および/または開裂が行なわれ、第2の酸化工程中で目指す活性化された生成物のキノリン酸への酸化が行なわれる。

その際、本発明により使用すべき過酸化水素の量は、キノリンを用いる完全な反応の際に消費される過酸化水素量よりも少なくなければならない。これは有利にピリジンカルボン酸の製造のために化学量論的に必要な量よりも低く、20~90%、有利に30~80%である。

既に化学量論的に必要な過酸化水素量の20%で、亜塩素酸塩または塩素酸塩酸化後、使用されたキノリンに対して44%のキノリン酸の収率が得られる。この場合、未反応のキノリンは回収することができる。予備酸化の際の過酸化水素量を上げるにつれて、キノリン酸の収率は増加し、化学量論的に必要な過酸化水素量の80%で、使用されたキノリンに対して51~52%で最高値に到達する。

しかし同時に、もはやキノリン酸に変換することのできない、生じる所望でなくかつ明確でない酸化生成物の量も高まるので、たとえば化学量論的に必要な過酸化水素量の90%からキノリン酸収率の強い減少が生じる。過酸化水素としては、水溶液の形で純粋過酸化水素も、炭酸アルカリ、ホウ酸アルカリ、リン酸または尿素-ペルオキシヒドレートのようなその付加化合物も使用できる。

予備酸化された、活性化生成物をキノリン酸に酸化する第2の酸化剤は、塩素の酸素化合物の群からの化合物である。供給源としては、全ての水溶性亜塩素酸塩または塩素酸塩を使用することができる。特にしかしながら、アルカリ土類金属お

5

およびアルカリ金属およびアンモニウムの塩素酸塩が使用される。殊に、良好に処理可能な、結晶水不含であるが良好に水溶性の塩素酸ナトリウムが適している。

使用すべき亜塩素酸塩または塩素酸塩の量は、5 使用された過酸化水素量に対して逆比例する。良好な収率および酸化反応の迅速な終了を達成するために、過剰の酸化剤（＝過酸化水素と塩素酸塩または亜塩素酸塩の総計）で作業することが望ましい。キノリンからキノリン酸を酸化製造するた

めに理論的に必要な酸化剤量の120～150%、有利に130%で、本発明による方法の最高の経済性が得られたことが判明した。

双方の酸化反応のための触媒としては、バナジ

ル(V)―ならびにコバルト(II)―、チタニル(IV)―またはオスミウム(VIII)―陽イオンが使用され、相当する水溶性塩を酸性反応混合物に溶解することにより提供される。反応バッチ毎に使用される触媒の量は、キノリン1モルにつき塩0.01～0.1gであり、その際当然高い触媒量はより大

実施例

水1.6ℓおよび濃硫酸0.45ℓから成る混合物に、キノリン516g(4モル)およびバナジル酸アンモニウム02gを溶解する。溶液を65～70℃に加熱し、この温度で3～4時間内に70%の過酸化水素406ml(10.8モル)を加える。反応は軽い発熱反応である。過酸化水素添加の間反応温度を70℃で保つために、水浴を約60℃に温度調節すれば十分である。酸化剤の添加後、なお約3時間70～75℃で後攪拌する。この時間後に過酸化水素は消費された(ヨウ素でんぶん紙で制御)。その後、反応混合物を85～90℃に加熱し、90～100℃で3時間に塩素酸ナトリウム1384g(15モル)および水2ℓから成る溶液を加える。塩素酸ナトリウム

6

での反応は、初めは強い発熱反応である。従つて、反応混合物は冷却しなければならない。最初明色の反応溶液は、過酸化水素を用いる酸化の間に暗色になり、塩素酸ナトリウムを用いるとさらに暗色になる。酸化の終わりに初めて、反応混合物は淡黄色になる。既に過酸化水素を用いる酸化の際に反応溶液から CO_2 が逃出する。ガス発生は、第2工程において塩素酸ナトリウムを使用する際に増加する。酸化の終わりに、爆発性二酸化塩素が形成しうる。それゆえに廃ガスを、水0.5ℓ中に亜硫酸水素ナトリウム50gを溶解し、酸化マグネシウム10gを加えた吸収容器中に捕集する。酸化剤の添加後、なお3時間95℃で後攪拌する。塩素酸塩添加の終わりおよび後反応時間の間、場合により生じる二酸化塩素ガスを希釈するために、装置を CO_2 で洗わねばならない。反応混合物を約80℃に冷却した後、これに慎重に50%のカ性ソーダ溶液910mlを、8.5のpH価が調節されるまで徐々に添加する。消費されなかつたキノリンが分離し、これを40～50℃でトルオール100mlにとる。キノリン80gを単離し、次のバッチに使用する。反応混合物を濃塩酸195mlでpH4.5に調節し、活性炭30gを加える。この混合物を約15分間攪拌し、約60℃で吸引濾過し、50℃の温水それぞれ100mlで3回後洗浄する。得られた濾液を50℃で、濃塩酸640mlでpH1にし、0℃に冷却する。沈殿した生成物を吸引濾過し、冷水400mlで硫酸塩不含になるまで洗浄し、80～105℃で乾燥する。

収量：キノリン酸346g(使用されたキノリンに対して理論値の52%に相当)。キノリン酸は<0.1%の灰分含量および667の酸価(理論値671)を有する。

母液から、銅(II)イオンで沈殿させることによりなお少量のキノリン酸が分離することができ、これは除去困難な残存銅イオンに基づき、殊にこのキノリン酸をさらに薬剤に加工すべき場合には、酸性にすることにより沈殿したキノリン酸に加えてはならない。